UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934 — N° 243

# MÉTHODE
## DE
# DOSAGE DE PETITES QUANTITÉS D'OR

## Application à l'étude
## de la
## localisation de l'or dans l'organisme
## et de son élimination

## THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « PHARMACIE »

*présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1934*

PAR

Lucie-Alice-Marie CHASSAING

Née à BORDEAUX (Gironde), le 18 décembre 1908.

Examinateurs de la Thèse :

MM. CHELLE, professeur ..... *Président.*
DUPOUY, professeur .....
LABAT, professeur ..... *Juges.*
VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934 — N° 243

# MÉTHODE
## DE
# DOSAGE DE PETITES QUANTITÉS D'OR

## Application à l'étude
## de la
## localisation de l'or dans l'organisme
## et de son élimination

## THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « PHARMACIE »

*présentée et soutenue publiquement le Vendredi 27 Juillet 1934*

PAR

Lucie-Alice-Marie CHASSAING

Née à BORDEAUX (Gironde), le 18 décembre 1908.

Examinateurs de la Thèse

MM. CHELLE, professeur..... *Président.*
DUPOUY, professeur.....
LABAT, professeur..... *Juges.*
VITTE, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1934

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN :** M. MAURIAC.

**DOYEN HONORAIRE :** M. SIGALAS.

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, SELLIER, BEILLE, CASSAËT

## PROFESSEURS

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | MAURIAC. | Zoologie et parasitologie | MANDOUL. |
| id. | DUPÉRIÉ. | Médecine expérimentale | AUBERTIN. |
| Clinique chirurgicale | CHAVANNAZ. | Clinique ophtalmologique | TEULIÈRES. |
| id. | BÉGOUIN. | Clinique chirurg. infantile et orthopédie | ROCHER. |
| Pathologie et thérapeutiques générales | CARLES. | Clinique gynécologique | GUYOT. |
| Clinique d'accouchements | ANDÉRODIAS. | Clinique méd. des maladies des enfants | CRUCHET. |
| Anatomie pathol. et microscopie clinique | SABRAZÈS. | Chimie biologique et médicale | DELAUNAY. |
| Anatomie | VILLEMIN. | Physique médicale et pharmaceutique | SIGALAS. |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL. | Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques | BONNIN. |
| Physiologie | PACHON | Clinique des malad. cutanées et syphilitiques | PETGES. |
| Hygiène | LEURET. | Clinique des maladies des voies urinaires | DUVERGEY |
| Médecine légale et déontologie | LANDE. | Clinique des malad. nerveuses et mentales | ABADIE. |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médic. | RÉCHOU. | Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN. |
| Chimie | CHELLE. | Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT. |
| Botanique et matière médicale | GOLSE. | Hydrologie thérapeutique et climatologie | CREYX. |
| Pharmacie | DUPOUY. | Clinique dentaire | GAVALIÉ. |

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie | DUBECQ. | Chirurgie générale | CHARRIER. |
| id. | DUFOUR. | id. | LOUBAT. |
| Physiologie | FABRE. | Obstétrique | RIVIÈRE. |
| Médecine générale | DAMADE. | Ophtalmologie | BEAUVIEUX. |
| id. | PIÉCHAUD. | Physique médicale | WANGERMEZ |
| id. | DELMAS-MARSALET. | Dermatologie et syphiligraphie | JOULIA. |
| id. | DE GRAILLY. | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS. |
| id. | FONTAN. | Chimie générale pharmaceut. et toxicologie | VITTE. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire | PAPIN. | Puériculture | FAUGÈRE. |
| Physiologie | FABRE. | Démonstrations et préparations pharmac. | M. VITTE. |
| Pathologie médicale | DELMAS-MARSALET. | Zoologie et parasitologie | R. SIGALAS. |
| Accouchements | RIVIÈRE. | | |

| | | |
|---|---|---|
| Ophtalmologie | | MM. CABANNES (en congé). |
| Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. | | N. |
| Cours complémentaire annexe. — | Prothèse et rééducation professionnelle | GOURDON. |
| id. | Clinique dentaire | DELGUEL. |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA GRAND-MERE

---

A MON PERE — A MA MERE

---

A MA SŒUR

---

*In memoriam.*

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

---

A MES AMIS

---

A MON MAITRE DE STAGE

MONSIEUR LOUIS GOUYON

*Pharmacien de 1re classe,*
*Ex-interne des hôpitaux de Paris.*

---

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur GOLSE

*Professeur de botanique et matière médicale,*
*Pharmacien des hôpitaux,*
*Officier de l'Instruction publique.*

---

A Monsieur le Professeur A. LABAT

*Professeur de toxicologie et hygiène appliquée,*
*Pharmacien des hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction publique.*

À Monsieur le Professeur agrégé VITTE

*Chargé du cours complémentaire de démonstration*
*et préparations pharmaceutiques,*
*Pharmacien des hôpitaux.*

Qui a bien voulu se charger de guider mes recherches. Qu'il reçoive ici l'expression de ma plus vive gratitude pour la bienveillance qu'il m'a témoignée pendant les quatre années d'internat passées dans son service.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CHELLE

*Professeur de chimie,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction publique.*

Témoignage de profonde et respectueuse reconnaissance.

# MÉTHODE

DE

# DOSAGE DE PETITES QUANTITÉS D'OR

## Application à l'étude

de la

## localisation de l'or dans l'organisme

## et de son élimination

---

## INTRODUCTION

---

Si les publications médicales relatives à la posologie et à l'action thérapeutique des sels d'or sont fort nombreuses, il n'en est pas de même des recherches concernant les relations chimiques de ce métal et de l'organisme.

Les travaux qui ont paru à ce sujet dans différents pays sont en nombre assez restreint et assez peu coordonnés. Nous avons essayé de les classer et nous avons vu que le but poursuivi par la plupart des auteurs pouvait se ramener à deux idées principales :

1° L'or a-t-il une affinité pour le tissu tuberculeux et peut-on vraiment parler à l'heure actuelle d'une chimiothérapie de la tuberculose ? Suffit-il simplement de perfectionner les formules des composés employés ou doit-on essayer

d'autres spécifiques ? Toutes recherches qui nécessitent l'étude de la localisation du métal dans l'organisme.

2° Quelles sont les modalités de l'élimination ? L'intervalle maintenu entre les injections est-il suffisant pour éviter une accumulation dangereuse pour les reins et le foie ? D'autre part, y aurait-il un rapport entre les formes de tuberculose, l'opportunité d'un traitement par l'or et les courbes d'élimination ?

Nous n'avons pas la prétention d'essayer de résoudre ces importants problèmes, mais il nous a paru utile, pour faciliter et répandre leur étude, de mettre au point une méthode de dosage de petites quantités d'or dont la sensibilité soit voisine de celle des méthodes jusque-là employées, mais que sa simplicité d'appareil et de technique rende susceptible d'être utilisée dans tous les laboratoires. Tel est le but de ce travail.

## PREMIÈRE PARTIE

# MÉTHODES DE RECHERCHE ET DE DOSAGE DE PETITES QUANTITÉS D'OR

Nous classerons les diverses méthodes employées pour la caractérisation et le dosage de l'or de la façon suivante :

*a*) Méthodes de recherches qualitatives :

1° Dans les solutions salines;

2° Dans les liquides biologiques et les organes;

3° Dans les coupes histologiques.

*b*) Méthodes de recherches quantitatives :

1° Dans les solutions salines;

2° Dans les liquides biologiques et les organes.

## CHAPITRE PREMIER

## RECHERCHE QUALITATIVE

### I. — *En solutions salines.*

A. — Méthode physique, par spectrographie.

1° *Méthode Jolibois et Bossuet* [1].

*Premier cas de solutions très étendues.* — Ces auteurs emploient pour précipiter l'or un composé d'un métal possédant au moins une propriété chimique voisine, et dont les raies spectrales ne soient pas gênantes pour l'observation des raies à étudier : $Cl^2Hg$, $Cl^3Bi$ par exemple, qui sont précipités par $SH^2$.

Le mélange de sulfures est introduit dans la cavité positive des charbons d'arc.

Les raies de l'or sont les suivantes : 2.428,1 — 2.671,1 et 2.802,3 dans l'ultra-violet.

*Deuxième cas de solutions moins diluées.* — On électrolyse la solution au moyen d'une anode en platine et d'une cathode constituée par deux baguettes métalliques sur lesquelles se dépose l'or. C'est entre ces deux baguettes que l'on fait ensuite jaillir l'étincelle soumise à l'examen spectrographique.

*Sensibilité :* Avec 5 $cm^3$ de solution d'or, les raies sont visibles à partir de 1/1.000 de mg.

2° *Méthode Bayle et Amy* [2]. — Ces auteurs utilisent comme anode un creuset de platine et comme cathode un fil de cuivre émaillé du commerce. C'est sur la section que se produit le dépôt électrolytique.

*Sensibilité :* En milieu acide, 1/200 de mg.

B. — Méthodes chimiques.

1° *Réaction de Nider* [3]. — 10 cm³ de solution de sel d'or sont additionnés de 1 cm³ de HOK en solution à 20 p. 100, de 1 cm³ de solution d'iodomercurate de potassium à 6 p. 100 et de 1 cm³ de IK à 1 p. 100.

La coloration varie du rose au bleu, suivant la concentration.

*Sensibilité :* 1/100 de mg.

2° *Réaction de Carnot* [4]. — Quelques centimètres cubes de solution d'or sont additionnés d'une goutte de solution d'acide arsénique, de 2 à 3 gouttes de $Cl^3Fe$, de 2 à 3 gouttes de ClH et d'eau, quantité suffisante pour un volume de 100 cm³. Autour d'une lame de Zn, il se développe une coloration pourpre.

*Sensibilité :* 3/100 de mg.

3° *Réaction à la pourpre de Cassius* [4]. — Par addition d'une solution de $Cl^2Sn$ préalablement mélangée d'un peu d'eau chlorée, les solutions étendues de sel d'or fournissent un précipité rouge pourpre ou rouge brun de pourpre de Cassius, mélange d'or colloïdal et d'hydroxyde stanneux.

*Sensibilité :* 3/100 de mg.

4° *Réaction de Hozier et Reif* [5]. — Cette réaction, très sensible, s'opère d'après la technique suivante :

On fait une solution aqueuse à 0,1 p. 100 de chlorhydrate d'α-naphtylamine et on ajoute 5 cm³ de celle-ci à 5 à 10 cm³ de la solution neutre à examiner, ainsi que 2 cm³ d'acétate d'éthyle. Après agitation, ce dernier se sépare en une couche distincte, qui se colore en rouge violet. En présence de fer, il faut ajouter de l'acide tartrique pour dissimuler ce métal.

*Sensibilité :* 1/200 de mg. (Une forte acidité de la liqueur diminue la sensibilité de la réaction, de même que la présence de fer.)

L'or donne des réactions colorées avec un grand nombre de composés réducteurs aromatiques. La réaction à la benzi-

dine, proposée par N.-A. Tannaief et K.-A. Dulgof, a été spécialement étudiée par Stéfanesco [6] : sa sensibilité en milieu neutre serait approximativement : 1/200 de mg.

### II. — *Dans les liquides biologiques et les organes.*

Les méthodes de dosage comportant pour la plupart une phase consacrée à la recherche qualitative pourraient être de ce fait citées dans ce chapitre, mais comme nous devons les développer ultérieurement, nous n'exposerons ici que deux méthodes, se bornant uniquement à la caractérisation de l'or.

1° *Méthode de Coquoin* [7].

*Technique.* — Dans une capsule de porcelaine, les matières à détruire sont additionnées du mélange oxydant $NO^3Na$ et $CO^3Na^2$. On chauffe jusqu'à fusion complète et destruction de la matière organique. On refroidit presque totalement. On reprend par quantité suffisante de ClH concentré et chaud autant de fois que cela sera nécessaire à la transformation des nitrites et nitrates en chlorures.

Evaporer ClH. Calciner très fortement la capsule, six minutes environ, en brassant avec un agitateur le mélange, qui devra rester pulvérulent.

Pour des traces d'or infimes et quand le fer n'est pas en trop grande quantité, la masse refroidie est colorée en violet tendre : cette coloration caractéristique n'étant pas toujours très nette, Coquoin la complète par des réactions d'identification.

a) *Chromoscopique.* — Dissoudre le contenu de la capsule dans quantité suffisante d'eau distillée et recueillir par filtration sur creuset d'alundum le précipité d'or métallique. Laver à l'eau distillée. Dissoudre dans une petite quantité d'eau de chlore ou de brome. Evaporer la solution obtenue dans une très petite capsule de porcelaine et calciner quelques instants.

S'il y a de l'or, la capsule présente une coloration violette

très nette visible encore pour 1/1.000 de mg. de métal quand l'évaporation peut se faire sur une surface voisine de 0,5 $cm^2$.

b) *Microscopique.* — Formation de cristaux de chloroaurate d'antipyrine (réaction de Gallinal).

*Technique.* — Le résidu violet précédent est additionné de quelques gouttes d'eau de chlore, de 2 à 3 gouttes de ClH. On fait dissoudre, on porte à l'étuve à 100.106 degrés maximum jusqu'à évaporation complète. Le résidu jaune est refroidi.

On ajoute 1 goutte d'eau distillée, 1 goutte d'acide acétique et 1 goutte de solution d'antipyrine au 1/10. On laisse en contact deux à trois minutes. On examine au microscope entre lame et lamelle. Les cristaux visibles au grossissement moyen présentent la forme suivante :

Aiguilles jaune serin recourbées et à ramifications latérales souvent accollées par la base (par quatre) en groupements caractéristiques.

*Sensibilité :* 1/100 de mg. d'or.

*Critique.* — Cette méthode ne nous semble devoir donner de bons résultats que pour la recherche de l'or dans de petites quantités de matières laissant après destruction un faible résidu. Sa sensibilité s'en trouve diminuée par le fait même.

D'autre part, cette méthode de destruction n'est généralement pas très pratique, le blanchiment des cendres étant toujours laborieux quand les tissus sont riches en protides.

2° *Méthode spectrographique* utilisée par Stefanesco [6] :

*Technique.* — Les organes sont détruits par un mélange d'acides nitrique et perchlorique. Le liquide obtenu est concentré jusqu'à 3 ou 4 $cm^3$, puis transvasé dans un creuset de platine servant d'anode. Cette solution est électrolysée suivant la méthode de Bayle et Amy citée plus haut.

Avec la cathode on produit une série d'étincelles de haute fréquence au moyen de l'éclateur de Baudoin : le spectrographe utilisé est l'appareil de Féry. Pour la photographie

des spectres, on emploie des plaques Lumière Sigma sur verre extra-mince.

*Sensibilité :* 1/200 de mg.

Cette méthode a l'inconvénient de nécessiter des appareils coûteux et des manipulations longues et délicates.

### III. — *Sur coupes histologiques.*

1° *Méthode Christeller*, exposée par Harold-Hokhel [8].

*Technique.* — Après fixation dans l'alcool absolu et inclusion à la paraffine, les coupes sont traitées de la manière suivante :

On prépare une solution aqueuse de $Cl^2Sn$ à 5 p. 100 à laquelle il faut ajouter une certaine quantité de ClH pour faire disparaître le trouble dû à l'hydrolyse. On place les coupes dans ce liquide acide pendant vingt-quatre à trente-six heures, de préférence à l'étuve à 56 degrés.

Dans ces conditions, la réduction de l'or se fait plus vite et les grains métalliques prennent une coloration plus foncée. Par ce procédé, il se produit dans les enclaves cytoplasmiques considérées une réduction en or colloïdal.

Le caractère particulier de cette préparation (dimension des micelles) est commandé par une combinaison de facteurs multiples, parmi lesquels la durée de l'action du $Cl^2Sn$ sur les tissus (si prolongée, grains grossiers).

Pour vérifier la spécificité, on peut mettre à profit la solubilité de l'or dans une solution de cyanure de potassium.

Cette méthode présente l'avantage d'opérer la fixation et la réduction dans un même bain.

P. Gautier-Villars [9] a étudié également la caractérisation histo-chimique par réduction de l'or à l'aide des rayons ultra-violets. Il a trouvé cette méthode moins sensible que la précédente.

2° *Méthode de A. Morelet et Policard* [10]. — Elle consiste dans l'examen spectrographique de l'étincelle pratiqué directement sur les coupes histologiques sans minéralisation préalable.

## CHAPITRE II

## RECHERCHE QUANTITATIVE

---

### Méthodes de dosage de petites quantités d'or.

#### I. — *En solution saline.*

*Méthode de Yoshida* [11] appliquée au dosage de l'or dans l'eau de mer.

*Technique.* — 2 litres d'eau de mer sont versés dans un entonnoir à décantation et additionnés de 4 à 5 g. de Hg en poudre lavé à l'éther, de 20 $cm^3$ d'une solution de $Cl^2Hg$ 0 mol. 05 par litre et de 40 à 50 $cm^3$ de ClH concentré.

Il se forme du mercure métallique qui entraîne l'argent et l'or sous forme d'amalgame.

Le précipité de mercure est séparé par filtration. On brûle le filtre et on mélange les cendres avec du plomb pur et de l'oxyde de plomb.

On coupelle le bouton obtenu et on pèse le globule avec une balance sensible au 0 mg. 001 de mg. Si le globule est jaune ou vert jaunâtre, on le dissout dans une goutte de $NO^3H$. L'or reste à l'état de poudre noire. Sécher et peser après chauffage à 250 degrés.

On a également dosé l'or en solution saline par une méthode colorimétrique utilisant la formation de pourpre de Cassius, mais cette réaction est assez inconstante, ce qui rend difficile une évaluation quantitative.

#### II. — *Dans les liquides biologiques et les matières organiques.*

A. — Méthode physique :

*Méthode de Svendt Lomholt* [12]. — On brûle les matières organiques avec de l'acide nitrique fumant. On dessèche

puis on dissout les cendres dans l'eau régale diluée. On porte le liquide à l'ébullition. On alcalinise faiblement avec l'ammoniaque. Puis on ajoute 0 g. 75 de cyanure de potassium. Le liquide, étendu à 75 $cm^3$, est soumis à l'électrolyse sous 4 volts avec des électrodes en platine (2 $cm^2$, 70 mg.). On pèse.

Il faut, sous peine d'une erreur importante, éviter la production de noir de platine.

Kohn-Abrest cite également la méthode électrolytique en indiquant que l'intensité du courant doit être de 0 amp. 1.

B. — Méthodes chimiques :

*a*) Méthodes pondérales. — Elles sont basées sur la précipitation de l'or par différents réducteurs, suivie de la purification et de la pesée du précipité.

1° *Méthode de Ogier-Kohn-Abrest* [13]. — L'auteur détruit la matière organique par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique suivant le procédé classique. La solution obtenue renferme le métal à l'état de chlorure. Il ne faut pas trop évaporer cette solution par crainte de réductions partielles à l'état d'or métallique. La précipitation par $SH^2$ abandonne du sulfure d'or brun soluble dans l'ammoniaque et soluble dans l'eau régale. C'est à l'aide de ce réactif qu'on amène le sulfure d'or à l'état de chlorure, lequel est dissous dans l'eau après élimination au bain-marie de l'excès d'eau régale.

Sur cette solution, faire les réactions de l'or.

*Dosage*. — Le dosage de l'or se fait à l'état d'or métallique. Généralement, on réduit par le sulfate de fer II. La liqueur ne doit contenir ni acide azotique ni eau régale. On y ajoute un fort excès d'acide chlorhydrique, puis de sulfate de fer II, et on laisse digérer vers 40 degrés pendant deux jours environ. Le dépôt d'or est décanté, lavé, calciné et pesé.

2° *Méthode de R. Berg* [14]. — Cette méthode, qui utilise également le sulfate de fer II comme réducteur, a été em-

ployée pour l'étude de l'or normal. Elle exige un grand nombre de manipulations destinées à la sensibiliser et à réduire les causes d'erreur. Cependant, Gabriel Bertrand [15] a démontré que par le fait de l'emploi d'une capsule de platine attaquée au cours de la destruction, la méthode de Berg conduisait à des résultats erronés : le précipité obtenu avec le sulfate ferreux était constitué par du platine, en quantité d'autant plus importante que l'organe ou le produit était plus riche en composés du phosphore, et non par de l'or comme l'avait cru Berg.

Cette méthode, telle que Bertrand la modifia, peut actuellement permettre de retrouver 1/100 de mg. d'or dans près de 200 grammes d'organes; aussi nous l'exposerons en détail.

*Technique.* — Les organes découpés sont mis à sécher à l'étuve à 100 degrés dans une cuvette rectangulaire de porcelaine à couverture dure, le tout préalablement nettoyé à l'eau régale. La matière sèche est placée ensuite dans une capsule de silice fondue de 300 $cm^3$ de capacité et chauffée progressivement dans un four à moufle. Lorsque la carbonisation réalisée au rouge naissant est complète, on laisse refroidir, puis on épuise la masse charbonneuse en 4 ou 5 fois par 200 à 250 $cm^3$ d'eau bouillante. La solution filtrée est mise momentanément de côté, tandis que la portion non dissoute est séchée puis calcinée avec le filtre au four à moufle. (L'incinération conduite au rouge sombre exige plusieurs heures.)

Après refroidissement, la solution des cendres solubles est transvasée dans la capsule de silice et on évapore à sec. Les cendres totales ainsi obtenues sont dissoutes dans quelques centimètres cubes de ClH pur. On chauffe au bain-marie pour insolubiliser la silice. Le résidu, qui reste sirupeux malgré un chauffage prolongé, est repris par l'eau acidulée de l'acide chlorhydrique dans laquelle il se dissout facilement, à l'exception d'un faible résidu floconneux contenant de la silice et du carbone.

L'or n'étant pas dissous par l'acide dilué, mais restant

fixé sur la silice, le résidu floconneux est recueilli sur un filtre, puis lavé et porté au moufle. Il reste quelques milligrammes de résidu de silice blanche si les organes ne contiennent pas d'or, colorée en rose violacé dans le cas contraire. En traitant cette silice par quelques gouttes d'eau régale, puis un peu d'eau, filtrant la solution et l'évaporant à sec en présence d'un peu d'acide chlorhydrique de manière à bien chasser l'acide nitrique, on obtient un résidu dont la solution dans 0 $cm^3$ 1 d'eau est jaune. Additionné d'une goutte de solution concentrée de sulfate de fer II dans l'acide chlorhydrique au 1/20, il y a une coloration bleue.

Tandis que R. Berg pesait après dessiccation le précipité d'or colloïdal obtenu à l'aide du sulfate de fer II, ce qui ne permettait pas de déceler le platine, Gabriel Bertrand effectue un dosage colorimétrique approximatif en comparant la coloration bleue obtenue avec celle que donne dans les mêmes conditions 1/10, 1/20, ..., 1/100 de mg. d'or dissous à l'état de chlorure dans la même quantité d'eau.

Pour vérifier que le liquide séparé des flocons de silice ne contient pas d'or, on opère de la façon suivante :

La solution principale des cendres est saturée de $SH^2$ d'abord à chaud, puis à froid, et le lendemain on recueille les sulfures. Ceux-ci, bien lavés avec une solution de $SH^2$, sont séchés et brûlés avec leur filtre dans une capsule de porcelaine. Le résidu, constitué principalement par du sulfure de cuivre, est traité au bain-marie par un peu d'acide chlorhydrique, dans lequel il doit se dissoudre complètement.

3° *Méthode de Stammereich* [16]. — Les organes sont détruits par une méthode nitro-sulfurique analogue à celle de M. Denigès. La solution obtenue est ensuite placée dans un becherglass.

On ajoute du $NO^3Hg$ en solution titrée, de telle façon qu'elle renferme 2 grammes de mercure métallique par litre. On porte à l'ébullition, on ajoute de l'acide azotique, puis de l'ammoniaque jusqu'à alcalinité.

On additionne alors de sulfate d'hydrazine jusqu'à complète réduction du mercure. On centrifuge. On dilue avec de l'acide azotique à 50 p. 100 pour éliminer le Hg, qui se dissout. On délaie ensuite avec de l'eau et on verse sur un creuset de porcelaine taré. On ajoute de l'acide azotique, on évapore et on calcine.

L'or est fondu au chalumeau avec du borax. On verse sur la perle de l'acide chlorhydrique dilué. On calcine et on pèse avec une micro-balance.

*Sensibilité.* — D'après les auteurs qui l'ont utilisée, cette méthode permet de déceler jusqu'à 1/1.000 de mg. d'or avec la plus grande exactitude de précision.

4° *Méthode de Mac Cluskey et Eichelberger* [17].

α. *Cas des urines.* — Les urines de vingt-quatre heures sont mesurées, placées dans une capsule et évaporées à feu nu jusqu'à consistance de sirop épais (approximativement 50 $cm^3$). L'urine concentrée est alors transvasée dans une grande capsule (environ 400 $cm^3$) et chauffée à feu nu jusqu'à dessiccation complète. Ceci demande environ vingt à trente minutes. A la masse concentrée, sèche et quelque peu charbonnée, on ajoute avec précaution de l'acide azotique, et on calcine le tout. Si un traitement à l'acide azotique n'enlève pas toute la matière charbonnée, on ajoute une nouvelle quantité d'acide et on recommence la calcination. Quand toutes les parties charbonnées ont disparu, on ajoute de l'eau régale et on chauffe le contenu du récipient jusqu'à l'ébullition. La solution est alors diluée avec de l'eau, filtrée, et le filtrat est alcalinisé par l'hydroxyde de sodium solide. Un excès de perhydrol est ajouté. On fait bouillir doucement quelques minutes et ensuite on laisse digérer au bain-marie pendant deux heures ou plus longtemps : l'or précipité est recueilli sur un filtre sans cendres, lavé d'abord avec de l'eau, puis avec de l'acide chlorhydrique au quart, finalement avec de l'eau, jusqu'à disparition de l'acide chlorhydrique, séché, incinéré et pesé.

β. *Cas des organes* [17]. — Pour la recherche de l'or dans

les organes, la méthode ci-dessus est employée avec la modification suivante : les organes sont coupés en petits morceaux, placés dans une capsule et chauffés directement jusqu'à dessiccation et carbonisation.

5° *Méthode de Stéfanesco* [6]. — Les organes sont détruits par la méthode nitro-sulfo-perchlorique.

La liqueur acide résiduelle est étendue de 15 ou 20 volumes d'eau, de façon que l'acidité soit de 5 à 7 p. 100. Cette dissolution est additionnée de 5 p. 100 de son volume d'une solution de nitrate de mercure, exempte d'impuretés, et qui contient 5 milligrammes de mercure par centimètre cube; puis elle est portée à l'ébullition. On fait ensuite passer un courant de $SH^2$. Le précipité de sulfures recueilli au bout de vingt-quatre heures est lavé à l'acide nitrique à 10 p. 100, afin d'éliminer le sulfure de cuivre qui pourrait avoir été entraîné, puis il est calciné dans un creuset d'or taré. Le sulfure de mercure se volatilise et le sulfure d'or laisse un résidu métallique que l'on pèse après refroidissement à l'aide de la micro-balance de P. Bunge.

*b*) Méthodes volumétriques. — La seule méthode employée jusqu'ici est un titrage iodométrique. Il a été préconisé par H. Hansborg et Halsberg [19] et utilisé par Demonfaucon.

*Technique.* — Les méthodes de Hansborg et Halsberg diffèrent par le mode de destruction de la matière organique, Hansborg utilisant la calcination simple, Halsberg la calcination oxydante à l'aide du nitrate d'ammonium.

On dissout le résidu ainsi obtenu dans 100 $cm^3$ d'eau et 1 $cm^3$ d'acide chlorhydrique. On recueille le tout dans un vase d'Erlenmeyer de 100 $cm^3$. On ajoute 3 gouttes d'hypochlorite de chaux à 10 p. 100 et du carbonate de lithium à 4 p. 100 jusqu'à alcalinisation. On fait bouillir, on laisse refroidir et on filtre. On lave avec deux fois 7 $cm^3$ d'eau. On ajoute 3 gouttes d'hypochlorite de chaux et on acidule avec de l'acide chlorhydrique. On fait bouillir à nouveau et on laisse refroidir. On ajoute enfin 2 $cm^3$ d'une solution d'io-

dure de potassium à 5 p. 100 et 3 gouttes d'empois d'amidon à 1 p. 100.

Le dosage se fait au moyen d'une solution de thiosulfate de sodium N/200.

c) Méthode colorimétrique :

*Méthode de Merejkovsky* [20]. — La matière organique est détruite par le mélange de $SO^4H^2$ et de $NO^3H$. Lorsque la destruction est terminée, on pousse le chauffage pour chasser l'excès d'acide sulfurique. A ce moment, tout l'or est précipité à l'état métallique. On le reprend par une petite quantité d'eau régale, on transvase dans une fiole jaugée, puis on complète au volume de 100, 200 ou 500 $cm^3$, suivant les cas, pour que la teneur en or soit de 0,02 à 0,2 mg. par centimètre cube. On peut d'ailleurs juger grossièrement de la teneur en or par l'abondance du précipité apparu dans $SO^4H^2$ et par la coloration de la solution diluée. Lorsque la concentration de l'or est trop forte, il est difficile de maintenir la laque en suspension et de faire des lectures colorimétriques.

2 $cm^3$ de la solution d'or à doser convenablement diluée sont additionnés de 2 gouttes d'une solution d'agar-agar à 0,5 p. 100, d'une goutte de lessive de potasse à 26 degrés B. et de 4 gouttes de réactif à la diméthylamidobenzylidène rhodamine, dont l'auteur donne le mode de préparation.

On mélange soigneusement, puis on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique concentré. On agite à nouveau. La laque se forme immédiatement. On compare la teinte obtenue avec celle des tubes témoins contenant des quantités connues d'or.

*Sensibilité :* 1/200 de mg. d'or dans 2 $cm^3$.

### Examen critique des méthodes de dosage exposées.

1° *Les méthodes électrolytiques et pondérales :*

a) exigent des appareils coûteux :
appareils électriques avec électrodes de platine;

balance de haute précision : 1/100 et 1/1.000 de mg.; creusets d'or, etc.;

*b*) demandent, la plupart, de nombreuses manipulations, d'où occasion de pertes;

*c*) difficulté d'obtention d'un précipité d'or absolument pur : d'où méthodes compliquées exigeant beaucoup de temps et de dextérité.

La méthode de Gabriel Bertrand, trop longue et minutieuse pour de fréquentes et multiples mesures, telles qu'en exigent les recherches cliniques ou biologiques, nous paraît la plus susceptible de donner des résultats de haute précision dans les recherches scientifiques ou toxicologiques quand il s'agit de très petites quantités d'or.

2° *La méthode volumétrique* est basée sur une réaction peu spécifique du chlorure d'or et ne doit donner des résultats exacts qu'avec le mode de destruction employé par les auteurs, applicable surtout aux faibles quantités de matière.

Rupp a montré que cette réaction :

$$Cl^3Au + 3\ IK = IAu + 3\ ClK + I^2$$

n'était pas exacte, la réduction de l'or ne s'arrêtant pas au stade IAu, mais évoluant partiellement jusqu'à production d'or métallique. D'autre part, dans le cas du fer, on aurait une erreur par excès.

3° *La méthode colorimétrique* exige un réactif compliqué et de mauvaise conservation.

## CHAPITRE III

## RECHERCHES PERSONNELLES

---

### *Cas des solutions salines.*

L'étude des procédés de dosage de l'or nous ayant conduit à éliminer les méthodes pondérales et les méthodes colorimétriques en raison des appareils coûteux et des manipulations nombreuses qu'exigent les unes, des réactifs compliqués et des résultats inconstants qui sont l'inconvénient des autres, nous avons préféré, pour les recherches que nous devions entreprendre, nous adresser à une méthode volumétrique.

Nous avons vu, d'autre part, les raisons qui nous empêchaient d'adopter la méthode iodométrique. La cyanoargentimétrie serait-elle applicable à un microdosage de l'or ? C'est ce que nous avons essayé de vérifier, nous basant sur cette réaction spécifique qu'est la solubilisation directe de l'or colloïdal dans le cyanure de potassium [21].

Rebière a démontré, en effet, que si l'on met une solution d'or colloïdal en présence d'un excès de cyanure de potassium, la solution est complètement décolorée au bout de quelques minutes et si l'on détermine la quantité de CyK non dissimulée on trouve que 1 cm³ de CyK N/10 équivaut à 0 g. 0196 d'or. La réaction pouvant être formulée :

$$2\,Au + 4\,CyK + O + 4^{2}o = 2\,Cy^{2}AuK + 2\,HoK\ [22].$$

Mais on ne saurait songer à employer cette technique pour doser des fractions de milligramme d'or, c'est pourquoi nous avons pensé à utiliser à cet effet le procédé que préconise M. Chelle pour le micro-dosage de l'acide cyanhydrique au cours des recherches toxicologiques [23].

La solution cyanhydrique limpide est titrée par affusion d'une solution colloïdale d'iodure d'argent correspondant à de l'azotate d'argent N/10.000. Le trouble de cette solution disparaît tant que la liqueur à titrer renferme de l'acide cyanhydrique, le terme de la réaction étant marqué par l'apparition d'un louche colloïdal très net.

Pour le dosage de l'or, il suffira donc de dissoudre l'or colloïdal dans un excès de cyanure de potassium N/1.000 et de doser l'excès avec la suspension d'iodure d'argent correspondante.

Ceci étant posé, lorsque nous nous trouvons en présence d'une solution saline, la première chose à faire avant le dosage est :

1° de vérifier si la solution contient de l'or;
2° d'amener cet or sous forme métallique.

D'où nécessité de rechercher une réaction de caractérisation spécifique qui permette d'obtenir un précipité d'or très divisé.

Les quantités de liquide sur lesquelles on opère gagnant à être le plus réduites possible, il nous a semblé avantageux de pouvoir effectuer la recherche et le dosage sur la même prise d'essai. Pour cela il fallait réaliser la précipitation avec des réactifs ne risquant nullement d'influencer la réaction cyanoargentimétrique. Nous ne pouvions donc employer pour la recherche le chlorure stanneux, le formol ou les réducteurs aromatiques.

La réaction à l'eau oxygénée, au contraire, semblait parfaitement adéquate de ce fait qu'elle nécessite seulement l'emploi de l'hydroxyde de sodium et de l'eau oxygénée. Or, l'hydroxyde de sodium ne gêne nullement la réaction cyanimétrique, laquelle se passe toujours en milieu alcalin et l'addition d'eau oxygénée ne peut que lui être favorable puisque la formule établie par Rebière montre qu'une oxydation est nécessaire à la solubilisation de l'or dans le cyanure de potassium.

L'or est donc précipité de ses solutions par l'eau oxygénée en milieu alcalin sous forme de métal très divisé. Par suite de cette extrême division, la coloration obtenue, tantôt bleue, tantôt rose pour les fortes dilutions, est assez inconstante et exige d'être toujours réalisée dans des conditions sensiblement analogues. Ces conditions doivent être déterminées de telle façon que la réaction puisse rendre son maximum de sensibilité et, d'autre part, servir assez approximativement à une évaluation quantitative par comparaison des dépôts colorés obtenus.

C'est la raison pour laquelle nous avons étudié les concentrations des réactifs employés.

### *Etude des réactifs.*

1° Eau oxygénée. — Nous avons essayé de l'employer à des concentrations différentes.

Nous nous sommes adressée d'abord à l'eau oxygénée à 100 volumes.

Dans 4 tubes à essai nous avons introduit 1 cm³ de solution de chlorure d'or alcalinisée renfermant respectivement 1/2 mg, 1/4, 1/10 et 1/20 de mg. de chlorure d'or, et nous avons ajouté dans chaque tube 5 gouttes d'eau oxygénée à 100 volumes. En chauffant il s'est produit un dégagement abondant de bulles gazeuses, mais tandis que le premier tube était coloré en rose, les autres ne présentaient aucune coloration.

Nous avons recommencé plusieurs fois cette expérience. Parfois, après une ébullition prolongée, une coloration rose ou bleue a apparu dans certains tubes.

Nous en avons tiré cette conclusion que l'eau oxygénée était trop concentrée puisque la réduction ne se produisait qu'après dégagement abondant d'oxygène, et nous avons essayé l'eau oxygénée à 10 volumes, formule officinale.

A des concentrations inférieures, ce réactif a donné des résultats meilleurs, mais encore assez inconstants et généralement plus nets après une ébullition prolongée.

Ayant successivement dilué l'eau oxygénée officinale au 1/2, au 1/5 et au 1/10, nous avons constaté que 1 cm³ de cette dernière dilution donnait des résultats plus immédiats et plus constants.

2° Hydroxyde de sodium. — Il nous a fallu faire varier, en même temps que le titre de l'eau oxygénée, le titre de l'alcali.

En ajoutant à 1 cm³ de solution d'or, 1 cm³ d'eau oxygénée au 1/10 et 1 cm³ de soude N/10, nous n'avons pas obtenu de coloration pour les faibles concentrations auxquelles nous opérions.

La lessive de soude à 36° B. a donné des résultats meilleurs, mais inconstants, surtout employée à la dose de 1 cm³.

Ce même réactif dilué au 1/5 a donné des précipités identiques à eux-mêmes toutes les fois que la réaction était effectuée dans les mêmes conditions.

(Il serait sans intérêt de reproduire ici toutes les expériences que nous avons dû faire pour combiner d'une façon satisfaisante les proportions des réactifs et les conditions de l'opération. Nous ne pouvons guère exposer ici que les conclusions auxquelles nous sommes arrivée en définitif.)

3° Solution étalon. — Nous avons opéré toutes les expériences nécessaires à la mise au point de la méthode de dosage sur une solution de chlorure d'or à 1 gramme par litre : 1 cm³ = 0 g. 001, que nous avons diluée extemporanément. (Les solutions à 1/10.000 et à 1/100.000, bien que conservées en flacons colorés, s'étant altérées rapidement.)

Technique.

*Première partie.* — Ayant pris 6 tubes à hémolyse, nous avons dilué au 1/10, 1 cm³ de la solution mère et nous avons versé successivement dans le tube :

| | | | |
|---|---|---|---|
| N° 1 ..... | 1 cm³ | correspondant à | 0 mg 10 de $Cl^3$ Au |
| N° 2 ..... | 0 cm³ 5 | — | à 0 mg 05 de $Cl^3$ Au |
| N° 3 ..... | 0 cm³ 4 | — | à 0 mg 04 de $Cl^3$ Au |
| N° 4 ..... | 0 cm³ 3 | — | à 0 mg 03 de $Cl^3$ Au |
| N° 5 ..... | 0 cm³ 2 | — | à 0 mg 02 de $Cl^3$ Au |
| N° 6 ..... | 0 cm³ 1 | — | à 0 mg 01 de $Cl^3$ Au |

Dans chaque tube, nous ajoutons :

1 cm³ de $H^2O^2$ officinale au 1/10;
V gouttes de lessive de soude 36° B étendue au 1/5.

On porte à l'ébullition dans la flamme d'un bec Bunsen, il se forme un précipité bleu violacé qui se rassemble au fond du tube après quelques instants de repos.

Nous avons pu observer en répétant la même opération plusieurs fois avec les mêmes tubes ou des tubes de plus grand calibre que le dépôt allait nettement en décroissant de 1 à 6, et la valeur de ce dépôt nous a semblé présenter manifestement des relations de proportionnalité.

Pour doser de petites quantités d'or en solution saline, il suffira donc de traiter 1 cm³ de solution convenablement diluée par 1 cm³ de $H^2O^2$ au 1/10 et V gouttes de lessive de soude au 1/5, et, après ébullition et repos, de comparer le dépôt obtenu avec celui des tubes de la gamme étalon.

Le chlorure d'or étant pur, le poids de l'or est les $\frac{197}{363}$ du poids du chlorure, soit approximativement les 2/3.

*Deuxième partie.* — Pour une recherche qualitative et pour une évaluation quantitative grossière, on pourrait s'en tenir à ce procédé, mais des impuretés provenant des réactifs ou du liquide à titrer peuvent infirmer les résultats, aussi il sera nécessaire, si on veut avoir des chiffres précis, de vérifier ce dosage par la méthode cyanimétrique exposée au début de ce chapitre.

Réactifs :

Solution de CyK N/1.000.

Solution colloïdale d'iodure d'argent correspondant à une solution d'azotate d'argent N/10.000. On la préparera au moment du besoin d'après la formule suivante :

| | |
|---|---|
| $NO^3Ag$ N/1.000 ..... | 10 cm³ |
| $NH^3$ ..... | 2 cm³ |
| IK à 10 % ..... | V gouttes. |
| Eau distillée q. s. p. ..... | 100 cm³ |

*Technique.* — Dans un gros tube à essai, mesurer :

1 $cm^3$ de liquide;
+ 1 $cm^3$ de $H^2O^2$ au 1/10,
+ 5 gouttes de HONA au 1/5.

Chauffer jusqu'à formation d'un précipité.

Ajouter 1 $cm^3$ de CyK N/1.000 correspondant à 10 $cm^3$ de I Ag N/10.000 ou 2 $cm^3$ si c'est nécessaire pour la disparition de la teinte rose violacé.

On ajoute ensuite par 1/2 $cm^3$ la suspension d'I Ag N/10.000 jusqu'à opalescence persistante (au moins 15 secondes), soient *n* $cm^3$.

*Résultats.* — 1 $cm^3$ de CyK N/10.000 correspond à 0 mg. 0196 d'or.

$$0{,}0196 \times (10\text{-}n) = \text{quantité d'or en mg. dans 1 } cm^3 \text{ de solution.}$$

*Sensibilité.* — Cette méthode a donné des résultats exacts sur des solutions salines pures avec une approximation de 1/200 de mg. environ.

La méthode de recherche permet de déceler 1/200 de mg. d'or.

*Influence du fer.* — A chacun des tubes de la solution étalon, nous avons ajouté quelques gouttes de solution très étendue de $FeCl^3$, puis nous avons traité par $H^2O^2$ et HONA. L'intensité de coloration des précipités est la même que celle de la gamme étalon préparée avec la solution pure.

Le fer ne modifie pas non plus les résultats de la méthode cyanimétrique, mais il est parfois nécessaire de filtrer, après solubilisation de l'or dans le cyanure, l'addition de soude amenant la formation d'un trouble.

### *Cas des liquides et matières organiques.*

Pour la destruction de la matière organique, nous avons utilisé au cours de nos recherches la méthode nitro-perchlorique de Kahane [24] réservant la méthode nitro-sulfurique

de M. Denigès plus longue, mais plus générale, aux cas où, en même temps que l'or, on devrait rechercher d'autres métaux.

Stéfanesco [6] a fait dans une thèse récente, avec l'aide de Kahane, l'étude détaillée de la méthode nitro-perchlorique [25].

Au début de nos recherches, à la suite de plusieurs explosions se limitant d'ailleurs à l'éclatement des ballons, nous nous sommes rendu compte comme lui du danger qu'il y a à employer de trop faibles quantités de réactifs. Nous avons cependant donné la préférence à cette méthode, Stefanesco ayant démontré expérimentalement qu'elle était plus rapide que la méthode nitro-sulfo-perchlorique, surtout lorsqu'on a en vue l'obtention d'un résidu minéralisé sec.

Il nous semble d'ailleurs que l'on peut ne pas limiter à 4 g., comme le fait Stéfanesco, le poids des organes ou portions d'organes soumis au mélange des acides nitrique et perchlorique. Nous avons pu, à plusieurs reprises, détruire sans inconvénient 50 g. et 100 g. de viande par cette méthode, à condition d'employer des quantités suffisantes de réactif et de chauffer le ballon avec l'interposition d'une toile métallique.

Dans la même thèse a été étudié l'entraînement de l'or au cours de la destruction de la matière organique.

L'auteur a montré qu'à partir de 10 mg., l'entraînement de l'or dans les vapeurs avait pu être évalué à 1/10 de mg. L'erreur serait donc de l'ordre du 1/100, par conséquent pratiquement négligeable pour le genre de recherches que nous avons effectuées. D'autre part, les pertes étant attribuées non seulement à la volatilité des chlorures, mais aussi à la violence de l'attaque, nous croyons les diminuer le plus possible en laissant préalablement les organes ou les résidus de l'évaporation des urines en contact à froid pendant vingt-quatre heures avec le mélange acide.

Si l'on tient à des recherches d'une précision rigoureuse,

il suffit de soumettre le liquide provenant de la condensation des vapeurs émises à une redistillation dans le ballon qui a servi à l'attaque, le liquide restant en définitive dans ce ballon contiendrait la totalité de l'or présent dans les organes soumis à la destruction.

### A. — Recherche et dosage de l'or dans l'urine.

*Technique :*

*a*) Un volume d'urine déterminé correspondant à une fraction du volume de vingt-quatre heures et généralement compris entre 200 et 600 cm³ est versé dans un ballon Kjeldalh en pyrex de 800 cm³. On évapore jusqu'à réduction à un volume de 30 cm³ environ, en évitant de charbonner le résidu. On ajoute alors un volume du mélange :

| | |
|---|---|
| Acide nitrique pur à 40° | 5 volumes |
| Acide perchlorique pur (d = 1,61) | 2 volumes |

variable avec la quantité du résidu, mais en moyenne de 70 cm³ pour 500 cm³ d'urine.

On chauffe d'abord doucement pour éviter la production trop abondante de la mousse, puis plus fortement jusqu'à la formation de fumées denses indiquant que le mélange a atteint le point d'ébullition de l'acide perchlorique. Le mélange brunit, on baisse le feu pour éviter que la destruction ne devienne trop vive. Quand le tout est décoloré, on chauffe plus fortement jusqu'à résidu sec, en baissant la flamme toutes les fois que le dégagement de vapeurs semble se faire trop brusquement.

*b*) Le résidu obtenu est additionné de 20 cm³ environ d'eau régale qu'on laisse en contact en agitant pendant un certain temps. Le liquide obtenu, étendu de 20 cm³ d'eau distillée, est filtré sur un papier placé dans un petit entonnoir. On lave le résidu dans le ballon avec quelques cm³ d'eau distillée qu'on verse de nouveau sur le filtre.

Le liquide filtré qui a été recueilli dans une capsule est évaporé jusqu'à siccité en évitant les projections, et le résidu

est additionné d'un volume d'eau distillée plus ou moins grand suivant la quantité d'or présumée (2 à 8 cm³). On verse dans une éprouvette graduée. Un peu de silice étant toujours entraînée, on laisse déposer et on opère la réaction sur le liquide surnageant.

Soient $n$ cm³ :

*Recherche.* — Dans un tube à essais :

1 cm³ de liquide;
\+ 1 cm³ de $H^2O^2$ officinale au 1/10;
\+ HONA au 1/5, q. s. p. légère alcalinité.

Si l'urine renferme de l'or, il se forme un précipité plus ou moins coloré en violet. Il est parfois nécessaire de porter à l'ébullition pour faire apparaître la coloration.

Si la réaction est positive, d'après l'intensité de coloration du précipité, on opère de nouveau sur 1/10, 2/10 ou 1/2 cm³ jusqu'à ce que l'on ait une coloration appréciable par comparaison avec celles que fournissent des doses de 1/20 à 4/20 de mg. d'or sous forme de chlorure traitées dans les mêmes conditions. On a ainsi approximativement en rapportant à $n$ cm³, puis au volume de 24 cm³ la quantité d'or éliminée dans une journée.

Par suite de matières étrangères passant en solution à la faveur de l'eau régale et précipitant plus ou moins par addition de soude, cette méthode n'a pas une précision rigoureuse : elle permet toujours la caractérisation de l'or, mais pour un dosage exact il est nécessaire de s'adresser à la méthode cyanimétrique.

*Dosage.* — Le volume du liquide nécessaire pour obtenir approximativement un précipité correspondant à 1/10 de mg. ou à une dose d'or moindre est déterminé par la méthode précédente.

Soit $a$ le nombre de 1/10 de cm³.

Dans un gros tube à essai, le volume $a$ de liquide est additionné de 1 cm³ de $H^2O^2$ au 1/10 et de HONA au 1/5, quantité suffisante pour alcaliniser. Un précipité se forme. On ajoute

1 à 2 cm³ de CyK N/100 et on agite jusqu'à disparition totale de la coloration violette. Si la dissolution se fait difficilement, ajouter quelques gouttes d'eau oxygénée et chauffer légèrement.

Si la liqueur n'est pas limpide, on filtre sur un tout petit entonnoir, et le filtre est lavé à plusieurs reprises avec 1 cm³ d'eau distillée pour éviter toute perte de CyK. On recueille le filtrat et l'eau de lavage dans un gros tube à essai et on ajoute la suspension d'iodure d'argent colloïdal par 1/2 cm³ jusqu'à louche persistant.

Soient $v$ cm³ employés, 1 cm³ étant la quantité de cyanure N/1.000 versée pour dissoudre l'or :

$$0 \text{ mg. } 0194 \times (10 - v) \times \frac{10}{a} = \text{quantité d'or en mg. par cm}^3 \text{ de liquide de destruction.}$$

$$0 \text{ mg. } 0194 \times (10 - v) \times \frac{10}{a} \times n = \text{quantité d'or contenue dans la prise d'essai.}$$

B. — Recherche et dosage de l'or dans les organes.

Un poids d'organe de 100 g., ou inférieur à 100 g., préalablement divisé, est introduit dans un ballon Pyrex. On ajoute:

300 cm³ de $NO^3H$;
120 cm³ de $ClO^4H$

par 100 grammes d'organes.

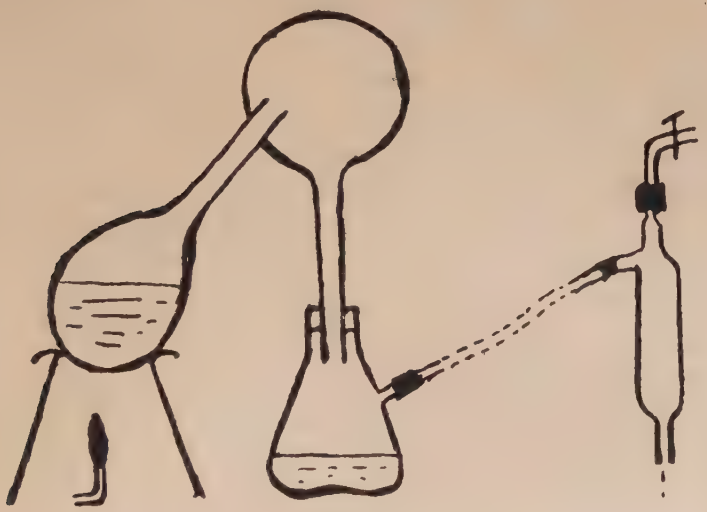
On laisse en contact 24 heures et on chauffe jusqu'à dissolution complète, doucement, puis plus fortement, surtout quand le liquide est décoloré, jusqu'à obtention d'un résidu sec. Celui-ci est traité de la même façon que le résidu provenant de l'évaporation de l'urine.

On opère sur le liquide recueilli finalement la même réaction et les mêmes dosages que dans le cas précédent.

*Appareil.* — Dans ces diverses destructions, l'évaporation des liqueurs nitrique et perchlorique donnant lieu à la production de vapeurs dangereuses pour l'opérateur, on a avan-

tage, à défaut de l'appareil actuel de Kahane, à employer le dispositif suivant signalé par divers auteurs.

Le ballon Pyrex étant placé sur la toile métallique d'un bec Brunsen, le col du ballon s'engage dans la boule d'un petit appareil d'aspiration, lequel est relié, par l'intermédiaire d'un flacon laveur ou d'un Erlenmeyer, à une trompe à eau en verre.



En remplaçant le vase d'Erlenmeyer par un flacon à trois tubulures : l'une en communication avec la trompe à eau, les autres avec deux appareils d'aspiration, on peut pendant le même temps opérer deux destructions.

### *Recherche des limités de sensibilité.*

Nous avons cherché à évaluer les quantités minima d'or que cette méthode permet de retrouver dans les organes et dans l'urine.

Pour cela, nous avons additionné 100 grammes de viande d'abord de 1 milligramme de chlorure d'or dissous dans 1 $cm^3$ d'eau distillée, puis de 1/2 mg., nous en avons retrouvé approximativement les 2/3.

A partir de 1/10 de mg., toujours dans 100 g. de viande,

nous nous sommes contentée d'une appréciation qualitative, un dosage pouvant difficilement se faire, étant donné l'abondance relative du résidu.

Avec 1/10 de mg. de chlorure d'or, la coloration violette du précipité était encore très nette.

Nous avons renouvelé l'expérience en additionnant les 100 g. de viande de 1/20 de mg. de $Cl^3Au$, et nous avons obtenu une coloration mauve très pâle passant au jaune par addition de CyK.

Pour 1/50 de mg. de $Cl^3Au$ dans le même poids d'organe, nous n'avons pas eu de coloration.

Nous avons repris cette série d'expériences pour l'urine.

Dans 250 $cm^3$ d'urine, additionnée de 1/10 de mg. de chlorure d'or, nous avons pu déceler l'or qualitativement d'une façon très nette.

Avec 1/20 de mg. de $Cl^3Au$ dans 250 $cm^3$ d'urine, nous avons obtenu une coloration mauve très pâle disparaissant par addition de CyK.

En résumé, on peut donc déceler 1/30 de mg. d'or métallique dans 100 g. d'organes et dans 250 $cm^3$ d'urine.

### *Avantages de cette méthode.*

1° La technique en est très simple;

2° Elle exige relativement peu de temps, la partie la plus longue étant l'évaporation qui demande un simple travail de surveillance non constant;

3° Elle ne nécessite pas d'appareils ni de réactifs coûteux;

4° Elle réduit les pertes au minimum par suite du nombre très restreint des manipulations;

5° Elle a une sensibilité suffisante pour les recherches cliniques et toxicologiques;

6° Elle permet une détermination spécifique de l'or. Ce métal étant le seul à donner avec l'eau oxygénée en milieu alcalin un précipité violet soluble dans le cyanure de potassium.

# DEUXIÈME PARTIE

## APPLICATIONS

Les méthodes que nous avons préalablement étudiées ont été employées par leurs auteurs pour l'étude de la localisation, de l'élimination ou de la circulation de l'or dans l'organisme à la suite d'injections de ce métal.

Il nous a semblé intéressant de résumer, en les classant, les travaux qui ont été publiés à ce sujet; nous y avons ajouté les quelques expériences personnelles qu'il nous a été possible de réaliser.

## CHAPITRE PREMIER

## ETUDE DE LA LOCALISATION DE L'OR

### I. — *Recherches de divers auteurs.*

#### A. — Expérimentation sur l'animal.

*a*) Doses toxiques.

*Travaux de Stéfanesco* [6]. — Cet auteur a étudié au cours de sa thèse la répartition de l'or dans l'organisme animal à la suite d'intoxications aiguës et d'intoxications progressives par le thiosulfate d'or et de sodium, d'intoxications lentes par le chlorure d'or.

Ses conclusions à ce sujet sont les suivantes :

La répartition centésimale de l'or se fait d'une façon variable suivant les conditions de l'expérience.

La teneur centésimale du foie en or est très élevée chez les animaux intoxiqués d'une façon aiguë.

La teneur centésimale du poumon en or est en général plus faible que celle du rein et du foie.

La vésicule biliaire présente une teneur centésimale élevée en or.

Enfin l'or a été retrouvé d'une façon constante dans toutes les glandes endocrines soumises à l'analyse.

*b*) Doses thérapeutiques (généralement élevées).

1° *Sur l'animal sain.*

*Travaux de Molgaard* [26]. — Molgaard avait expérimenté la sanocrysine, ou thiosulfate double d'or et de sodium, sur un veau de 50 kilos sur lequel il pratiqua 11 injections réparties

sur une période de trois mois avec un total de 17 g. 25. L'animal fut tué après une injection de 3 grammes. D'après l'auteur, l'analyse des organes montra que :

les reins renfermaient 23,6 p. 100 de l'or de la dernière injection;

le foie renfermait 4,3 p. 100 de l'or de la dernière injection;

les poumons renfermaient 1,7 p. 100 de l'or de la dernière injection.

L'ordre de localisation décroissant serait donc : reins, foie, poumons.

*Travaux de Svendt Lomholt* [12]. — Les expériences ont été faites sur 3 lapins avec de la sanocrysine en injections intraveineuses : 37 mg. 5 d'or sur les deux premiers, 26 mg. 25 sur le troisième.

L'auteur a ensuite étudié la répartition sur le cœur, les poumons, le foie, les reins, l'intestin grêle et son contenu, le gros intestin, le sang et le reste du corps.

Après une injection :

*les reins* contiennent une quantité assez forte d'or, 6 p. 100 environ de la dose injectée;

*le foie*, à peu près la moitié de ce que contiennent les reins;

*les poumons et le cœur*, des quantités insignifiantes.

L'intestin grêle et son contenu et surtout le gros intestin contiennent des quantités d'or considérables, mais assez variables; dans le reste du corps on ne trouve que des quantités relativement petites.

L'auteur en conclut que l'or se localise comme les métaux lourds : Hg, Bi, Pb.

*Travaux de Hansborg.* — L'auteur a expérimenté sur deux cobayes.

Le premier avait reçu 0 g. 016 de sanocrysine correspondant à 0 g. 00598 d'or et était mort quarante-huit heures après l'injection.

Hansborg [27] a pu retrouver dans les principaux viscères 38 p. 100 de la quantité injectée, dont 15 p. 100 dans l'intestin, 12 p. 100 dans les reins, 9 p. 100 dans le foie et 20 p. 100 dans les poumons.

Un deuxième cobaye, ayant reçu 0,g. 0044 d'or, a été sacrifié cinq mois après la dernière injection : Hansborg a encore retrouvé 0 mg. 03 dans les organes du thorax et de l'abdomen.

*Travaux de Mac Cluskey et Eichelberger* [17]. — L'expérimentation a été faite sur le chien.

Les auteurs ont injecté à des chiens pesant de 11 à 15 kilos de la sanocrysine en solution à 4,5 p. 100, à raison de 20 mg. de sanocrysine pour la première injection, 30 mg. pour la deuxième et 40 mg. pour la troisième.

L'un fut tué quarante-deux jours après la première injection et huit jours après la disparition de l'or dans les urines. On donna aux deux autres une quatrième injection de 40 mg. par kilo et ils furent tués respectivement deux heures et demie et vingt-quatre heures après cette dernière injection.

*Résultats :* C'est dans les *reins* que l'or paraît être le plus concentré. On trouve pratiquement le même pourcentage dans la *rate*, et la *moitié* environ dans le *foie*. Le poumon et le cœur montrent peu d'affinité pour la sanocrysine.

*Travaux de Brahms et Weiler* [16]. — L'expérimentation a été faite sur des lapins. Il leur a été injecté par voie intraveineuse :

1° une combinaison d'or et de thio-urée titrant 42 p. 100 Au (sur 9 lap.);
2° une combinaison d'or et de thio-urée titrant 21, 9 p. 100 Au (sur 5 lap.);
3° de la sanocrysine titrant 37,35 p. 100 Au (sur 2 lap.),

en quantités variables et dans des temps variables. Ils ont étudié ensuite la répartition dans les reins, foie, poumons, rate, estomac, intestin, os, muscles, cerveau, graisse et peau.

Les conclusions générales sont les suivantes :

Pour la première combinaison, elle se trouve localisée sur-

tout dans le foie et la rate. Les poumons en renferment une proportion assez importante.

Pour la deuxième et la troisième, elles se trouvent surtout localisées dans les *reins*. Le pourcentage maximum d'or retrouvé est égal à 61,15 p. 100 de la dose injectée.

2° *Sur l'animal tuberculeux.*

*Travaux de Madsen et Morch* [29]. — Ces auteurs avaient émis l'hypothèse que les tissus tuberculeux pourraient fixer plus d'or que les tissus sains.

Ils ont expérimenté sur 8 lapins dont 3 tuberculeux. Le pourcentage de l'or dans les poumons varie de 3 mg. 2 à 5 mg. 4 pour les animaux sains et de 9 mg. 4 à 11 mg. 3 pour les tuberculeux ayant reçu les mêmes doses ou des doses plus petites de sanocrysine.

*Travaux de Cluskey et Eichelberger.* — Ayant repris cette étude sur les chiens, ces auteurs nient l'affinité de l'or pour les tissus tuberculeux. « Le même pourcentage d'or, disent-ils, fut trouvé approximativement dans les organes tuberculeux et non tuberculeux. »

Ils reconnaissent cependant que l'élimination chez les tuberculeux est moins considérable que chez les animaux sains, mais croient à une plus grande « distribution à travers les tissus du corps », en dehors des organes analysés.

Les *travaux d'Arloing, Dufour et Demonfaucon* [30] les mènent à des conclusions différentes.

L'expérimentation a été faite sur 5 cobayes rendus tuberculeux par injection de 1/10 de mg. de culture sur pomme de terre de tuberculose humaine virulente.

Dix-huit jours plus tard on commença à leur injecter successivement des doses de 0 g. 01, 0 g. 02, 0 g. 03 et 0 g. 04 de thio-sulfate double d'or et de sodium. Quelques-uns sont morts avant la fin du traitement.

Des cobayes sains furent traités parallèlement. La comparaison des chiffres obtenus par ces auteurs montre nettement que le foie et les poumons des animaux tuberculeux fixent

des quantités d'or sensiblement plus grandes que les viscères homologues des animaux sains : 3 fois plus environ pour le foie, 2 fois plus pour les poumons.

Les dosages effectués sur les reins et la rate ne permettent aucune conclusion.

Les recherches histologiques faites jusqu'ici semblent confirmer la théorie de Madsen.

Ces recherches ont été effectuées par Shusaku Kurosu [35] sur des cobayes, singes et souris.

Il a trouvé des dépôts d'or dans les reins, les poumons, la rate et le foie, également dans le cœur et l'utérus.

Mais il déclare que dans les organes atteints par la tuberculose, le dépôt s'est multiplié. D'autre part, il a constaté que les dépôts d'or, bien qu'existant dans des terrains d'inflammation, ne s'y multipliaient pas de la même manière et dans la même mesure que dans les terrains tuberculeux.

### B. — Recherches sur l'homme.

Les *travaux de Hansborg* [27] portent sur les organes de 4 malades décédés pendant ou après le traitement.

L'or se trouve en quantités appréciables dans le rein et dans la rate, en quantité moindre dans le foie et en proportions plus faibles encore dans les poumons.

Le cœur, l'intestin et même les muscles et la peau en retiennent des quantités dosables.

Chez un individu ayant une tumeur au poumon gauche, il a trouvé dans ce poumon un pourcentage d'or 3 fois plus élevé que dans le poumon droit. Dans le liquide pleural, il a pu retrouver 1 mg. 4 d'or.

Les quantités totales d'or retrouvées dans l'organisme plusieurs mois après la dernière injection sont de 15 à 36 p. 100 de la dose injectée.

Le tableau très complet de ces recherches est donné dans la thèse de Demonfaucon.

Hansborg a également trouvé chez un enfant dont la mort est survenue quatre jours après la dernière injection :

0 mg. 95 d'or dans les reins;
0 mg. 35 d'or dans la rate,

la dose totale étant de 0 g. 0748.

*Les travaux de Stéfanesco* [6] portent sur les organes de deux malades décédés, le premier de tuberculose ulcéro-caséeuse, et le second de granulie.

L'ordre de la localisation est le suivant :

Poumons, 10 mg. 80 et 14,79 p. 100 g. d'organes;
Reins, 6 mg. 81 et 12,31;
Vésicule biliaire et bile, 5 mg. 36 et 7,72;
Foie, 3 mg. 25 et 4,29.

Ces résultats concordent avec l'hypothèse de Madsen.

## II. — *Recherches personnelles.*

Les expériences que nous avons relatées précédemment portent presque toutes sur la sanocrysine, c'est-à-dire sur l'or introduit par voie intraveineuse, nous avons essayé de vérifier si l'allochrysine employée par voie sous-cutanée se localisait d'une façon analogue.

### A. — Recherches sur l'animal.

Nous avons expérimenté sur 4 cobayes, 2 d'entre eux rendus tuberculeux et les 2 autres servant de témoins.

Trente-neuf jours après la tuberculinisation, nous avons commencé à leur injecter de l'allochrysine.

Nous avons préparé à cet effet une solution d'allochrysine telle que 1 $cm^3$ renferme 2 mg. 5 d'aurothiopropanolsulfonate de sodium et nous avons pratiqué une injection sous-cutanée de 1 $cm^3$ dans la région abdominale deux fois par semaine. A partir de la quatorzième injection, nous avons porté la dose à 5 mg.

Le premier cobaye est mort au cours du traitement, présentant une tuberculose généralisée avec chancre très étendu.

La dose totale d'allochrysine reçue était de 65 mg. correspondant à 22 mg. 75 d'or.

Nous avons prélevé les deux reins, le foie et les poumons, et nous les avons pesés. Ces organes, portés au laboratoire, ont été immédiatement traités par le mélange nitroperchlorique.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

| | | |
|---|---|---|
| Deux reins ..... | 7 g. | 0 mg. 41 |
| Foie ..... | 14 g. | 3 mg. 52 |
| Poumons ..... | 8 g. | 0 mg. 06 |

Le premier témoin, ayant reçu également 22 mg. 75, a été sacrifié et ses organes ont été prélevés dans les mêmes conditions.

Les résultats obtenus sont les suivants :

| | | |
|---|---|---|
| Deux reins ..... | 7 g. | 0 mg. 47 |
| Foie ..... | 32 g. | 3 mg. 82 |
| Poumon ..... | 5 g. 50 | 0 mg. |

Nous avons pratiqué sur les cobayes restants 4 injections de plus d'allochrysine. Puis nous les avons sacrifiés. Le deuxième cobaye tuberculeux dont le chancre était beaucoup moins étendu que celui du précédent présentait surtout une tuberculose pulmonaire.

La dose totale d'allochrysine injectée était de 85 mg., correspondant à 29 mg. 75 d'or.

Voici les résultats que nous avons obtenus en traitant les organes du cobaye tuberculeux :

| | | |
|---|---|---|
| Deux reins ..... | 9 g. 5 | 0 mg. 94 |
| Foie ..... | 47 g. | 4 mg. 11 |
| Poumons ..... | 6 g. | 0 mg. 42 |

Les résultats obtenus avec les organes du cobaye témoin ont été les suivants :

| | | |
|---|---|---|
| Deux reins ..... | 6 g. | 0 mg. 87 |
| Foie ..... | 37 g. | 5 mg. 29 |
| Poumons ..... | 6 g. | 0 mg. |

Pour comparer ces divers résultats, nous avons fait un tableau des teneurs centésimales des organes étudiés.

| | Pour 100 grammes de | | |
|---|---|---|---|
| | Reins | Foie | Poumons |
| | — | — | — |
| 1er tuberculeux | 5.85 | 25,1 | 0,75 |
| 1er témoin | 6,71 | 11,9 | 0 |
| 2e tuberculeux | 9,9 | 8,7 | 7,00 |
| 2e témoin | 14,5 | 14,2 | 0 |

Pouvons-nous tirer une conclusion des chiffres ci-dessus ? Un fait qui semble net, c'est l'absence d'or dans les poumons sains et sa présence en quantité plus ou moins importante dans les poumons tuberculeux, ce qui confirmerait l'hypothèse de Madsen et les travaux de Hansborg, Stefanesco et Demonfaucon.

Cette hypothèse d'une affinité plus grande du tissu tuberculeux pour l'or expliquerait que le premier cobaye, présentant une tuberculose généralisée, ait retenu moins d'or dans ses poumons que le deuxième cobaye dont la tuberculose était surtout pulmonaire. Cela rendrait plausible également ce fait que le premier cobaye, ayant seul des lésions hépatiques, présente un foie proportionnellement plus riche en or que celui des autres cobayes.

Les dosages effectués sur les reins ne permettent aucune conclusion. Nous avons vu qu'il en était de même dans les travaux d'Arloing, Dufour et Demonfaucon.

### B. — Recherches sur l'homme.

Deux décès d'enfants soumis à un traitement à l'allochrysine s'étant produits dans un service hospitalier, quelques-uns des organes prélevés pour des études d'un autre ordre ont pu nous être envoyés pour une recherche et un dosage d'or.

*Premier cas.* — H. L..., 3 ans.

Tuberculose pulmonaire.

Poumon droit tuberculeux.

Poumon gauche à peu près normal.

Foie hypertrophié.

Traitement à l'allochrysine commencé le 15 novembre 1932: la dernière piqûre a été faite le 27 janvier 1933. L'enfant est morte le 4 février, mais pas de tuberculose. Le traitement aux sels d'or avait amené une grande amélioration de l'état général, mais les images radioscopiques restaient identiques.

La dose totale d'allochrysine injectée a été de 0 g. 35, ce qui correspond à 0 g. 122 environ d'or.

Les deux premières piqûres étaient de 0 g. 025; les autres, de 0 g. 03.

Il a été prélevé : les deux poumons, le foie, les reins.

Ces organes ont été conservés dans le formol et portés au laboratoire, où nous les avons pesés :

Le rein pesait 50 g.;
Le foie, 550 g.;
Le poumon gauche, 230 g.;
Le poumon droit, 330 g.;
Les ganglions, 12 g.

Dans le tableau suivant nous exposons les doses d'or retrouvées dans la totalité des organes et la teneur centésimale de ceux-ci.

| | Poids des organes | Doses d'or totales | Teneur en mg. pour 100 g. |
|---|---|---|---|
| | | — | — |
| Reins ..... | 100 g. | 8 mg. 78 | 8,78 |
| Foie ..... | 550 g. | 5 mg. 17 | 0,94 |
| Poumon droit .... | 330 g. | 4 mg. 12 | 1,25 |
| Poumon gauche .. | 230 g. | 2 mg. 87 | 1,25 |

*Deuxième cas.* — X..., 5 ans.

Tuberculose ganglionnaire.

Traitement à l'allochrysine suivant la même posologie que la malade précédente. Dose totale : 0 g. 26 d'allochrysine correspondant à 0 g. 091 d'or.

L'enfant est mort de la tuberculose. Il n'a pu être prélevé que :

60 g. de poumon;
Un rein de 40 g.;
8 g. de ganglions.

Les organes, non conservés dans le formol, nous sont arrivés en très mauvais état.

Dans les 40 g. de reins, nous avons retrouvé 3 mg. 08 d'or, ce qui représente une teneur de 7 mg. 7 p. 100.

Nous n'avons retrouvé d'or ni dans le poumon, d'ailleurs sain, ni dans les 8 g. de ganglions.

*Troisième cas.* — On nous a porté également au laboratoire:

14 g. de reins;
11 g. de poumon;
15 g. de foie.

Ces fragments d'organes étaient prélevés sur une personne adulte décédée un mois après la dernière piqûre de 0 g. 20 d'allochrysine. Le poumon présentait seulement, paraît-il, des lésions cicatrisées.

Dans les 14 g. de reins nous avons pu retrouver 1 mg. 48 d'or, ce qui représente une teneur de 10 mg. 60 p. 100.

Nous n'avons pu déceler l'or dans les 11 g. de poumon et les 15 g. de foie, mais les quantités prélevées étaient insuffisantes pour que nous puissions conclure à une absence totale d'or dans ces organes. (Etant donné surtout que l'on n'avait pas à faire à un échantillon moyen mais à un fragment prélevé au hasard.)

### III. — *Forme sous laquelle se localise l'or.*

Cette question a été étudiée par Korteweg, Waterman et C. Winkler-Prinjsl [31] sur les coupes histologiques.

Ils ont injecté à des lapins de la sanocrysine pendant un an. La dose totale correspond à 1.560 mg. par kilo d'animal.

Dans les organes examinés, ils ont trouvé partout des grains jaunes et seulement dans deux coupes des grains bleu noir plus fins que les précédents.

Les grains jaunes étant insolubles dans l'eau, l'alcool, le xylol, l'acétone, solubles dans le sulfure d'ammonium, etc., les auteurs pensent qu'ils sont constitués par du sulfure d'or.

Les pigments bleu noir insolubles dans $(NH^4)^2S$, solubles

directement dans CyK seraient constitués par de l'or métallique.

Le sulfure d'or serait donc la forme normale sous laquelle se localise l'or dans l'organisme.

Ceci se rattacherait peut-être à une autre question assez discutée : *Quel est le rôle du soufre dans l'action thérapeutique des sels d'or ?*

Les préparations jusque-là employées renferment toutes du soufre, que ce soient la sanocrysine et ses synonymes : thiosulfate double d'or et de sodium; l'allochrysine : thiopropanol-sulfonate de sodium; le krysolgan : aurothésaminobenzoate de sodium; le tryphal : aurothiobenzimidazol carbonate de sodium; l'aurophos : thiosulfate d'or et de sodium contenant le phosphore trivalent en combinaison organique; l'or liposoluble : combinaison d'or et d'acide dithiocamphorique, etc.

Certains auteurs ont même attribué au soufre l'action heureuse des injections d'allochrysine dans les polyarthrites chroniques. Raulin [32], dans sa thèse sur l'aurothérapie locale, exprime également cette idée que le soufre contenu dans les sels d'or semblerait à lui seul pouvoir expliquer l'efficacité thérapeutique, mais l'or associé n'est pas inactif. Au moins faut-il lui accorder le rôle d'un agent catalyseur, propriété commune à tous les métaux lourds, et ainsi il préparerait et favoriserait grandement l'action du soufre.

D'autres auteurs, laissant à l'or le rôle primordial dans l'action thérapeutique, voient cependant dans le soufre l'agent haptophore permettant la fixation du métal. Il est difficile de tirer des conclusions, tout cela restant jusqu'à présent dans le domaine des hypothèses.

## CHAPITRE II

## ELIMINATION DE L'OR

Des recherches ont été faites sur l'élimination de l'or, soit pour déterminer l'intervalle à laisser entre les piqûres afin d'éviter l'accumulation, soit pour connaître les proportions d'or éliminées et par conséquent les quantités qui restent dans l'organisme. Certains auteurs ont même étudié les modalités de cette élimination et ont essayé d'en tirer des indications cliniques.

*Les travaux de Svendt Lomholt* [12] portent sur l'élimination étudiée sur 3 lapins et 2 hommes.

Il a dosé l'or dans l'urine et dans les fèces : l'élimination a pu être mieux étudiée chez l'homme.

Sur le premier, après une piqûre de 180 mg. d'or, il a pu retrouver 30 mg. 90 d'or, dont les deux tiers dans l'urine et un tiers dans les fèces.

Sur le second, la piqûre étant de 150 mg., il a poursuivi les dosages pendant quatorze jours et il a trouvé 42 mg. 46 répartis dans les mêmes proportions.

L'élimination dans l'urine est forte le premier jour : 5 mg. 60 et 6 mg. 97; moins forte le deuxième jour, la moitié environ; de plus en plus lente pendant les seize jours suivants. Il a pu d'ailleurs déceler des traces minimes d'or pendant plusieurs mois.

L'élimination dans les fèces ne présente pas un maximum prononcé dès le premier jour, mais après quelques jours, elle commence à décroître pour se poursuivre assez lentement.

*Les travaux de Hansborg* [27] montrent surtout la persis-

tance de l'élimination rénale. A des intervalles de un mois et demi, un mois trois quarts, trois mois et demi, huit mois et demi après la dernière injection, Hansborg a pu retrouver dans l'urine des malades ayant reçu 4 mg. 207, 5 mg. 049, 4 mg. 301 et 4 mg. 675, des quantités dosables : 0 mg. 29, 0 mg. 92, 0 mg. 60 et 0 mg. 28.

Il a pu établir également que l'élimination de l'or n'augmentait pas de façon régulière avec le nombre des injections.

La quantité éliminée par le tube digestif serait, d'après lui, 15 à 25 p. 100 de la quantité excrétée par l'urine.

*Les travaux de Frandsen* portent sur l'élimination aurique chez dix malades tuberculeux.

Comme il ressort des travaux de Svendt Lomholt, l'élimination serait surtout importante la première semaine et, après avoir atteint son maximum le premier jour, irait en décroissant au moins jusqu'au vingt-cinquième jour.

D'après l'auteur, l'intervalle d'une semaine serait suffisant pour éviter l'accumulation dans le sang.

*Les travaux de Coquoin* [7] ont trait à la rapidité de l'élimination. Dix minutes après une injection intraveineuse de sanocrysine, l'auteur a pu déceler l'or dans l'urine. Ils portent également sur sa persistance : des traces d'or ayant été décelées cinq semaines après.

Dans la salive, la recherche de traces d'or a été positive.

*Travaux d'Arloing, Dufour et Demonfaucon* sur l'élimination de la crisalbine (thiosulfate double d'or et de sodium) au début ou au cours d'un traitement de tuberculose.

Après une injection de 0 g. 05 de crisalbine, correspondant à 18 mg. 72 d'or, la quantité de métal retrouvé dans l'urine des vingt-quatre heures qui ont suivi est de 3 mg. 6.

Après 0 g. 25 chez un malade en traitement, elle a été de 4 mg. 8; après 0 g. 50, de 16 mg. 2.

D'après l'ensemble de leurs résultats, les auteurs concluent que la première injection s'éliminerait proportionnellement beaucoup plus que les suivantes.

*Travaux de Mac Cluskey et Eichelberger* [18] sur l'élimi-

nation de la sanocrysine, d'abord chez le chien, puis chez l'homme.

*a*) De la première série d'expériences (chiens), ils ont tiré les conclusions suivantes :

La sanocrysine est excrétée principalement par les reins pendant une période de trente jours.

Le pourcentage d'or retiré de l'urine est pratiquement de 60 p. 100. (Ceci concorde assez avec l'expérience de Mlle Guillard qui, ayant injecté à un chien de l'allochrysine, a retrouvé 28 p. 100 de la quantité injectée, dans les trois premiers jours, et 62 p. 100 dans la quinzaine.)

3 à 5 p. 100 d'or sont excrétés par la voie intestinale une semaine après l'injection.

L'or apparaît dans les trente minutes après une injection intraveineuse de sanocrysine.

La plus grande quantité d'or est excrétée dans les six premiers jours, et non la totalité, comme l'avait établi Molgaard, 7 à 18 p. 100 ont été trouvés dans l'urine des chiens après le sixième jour.

*b*) Une autre série de recherches a été effectuée sur quatre malades traités par la sanocrysine.

Les conclusions ont été les suivantes :

1° Le pourcentage de l'or éliminé dans l'urine de ces quatre malades a varié de 31,1 à 63,8, avec une moyenne de 45 p. 100 de l'or injecté;

2° Il y a des différences sensibles dans la façon dont les tuberculeux éliminent l'or après la première injection de sanocrysine;

3° La plus grande élimination se fait généralement d'un à trois jours après l'injection;

4° L'or a été trouvé dans l'urine pendant une période de cent à cent trente jours (après un traitement prolongé).

Les différences d'élimination considérables que signale la deuxième conclusion sont basées sur les points suivants :

Les quatre malades ayant reçu une dose identique de 100 mg., la quantité d'or retirée dans les deux premiers

jours a varié entre 2,9 et 15,5 p. 100. Cette différence est attribuée par les auteurs à des types de tuberculose différents. L'élimination de la sanocrysine dans les deux premiers jours, suivant qu'elle est plus ou moins grande, permettrait de diagnostiquer la forme de la tuberculose et de la rattacher au « type prolifératif » si elle est élevée, au « type exsudatif » si elle est basse.

D'autre part, ce qui serait plus intéressant encore, ils ont observé que des quatre malades, celui qui avait la plus forte élimination dans les deux premiers jours était celui qui avait bénéficié le plus du traitement. D'où ils suggèrent que « la façon dont le malade élimine l'or après la première injection serait un facteur digne de considération pour la sélection des malades aptes à subir favorablement un traitement à la sanocrysine.

Mais ces considérations sont du domaine médical et s'écartent déjà sensiblement du domaine chimique dans lequel nous devons travailler.

## RECHERCHES PERSONNELLES SUR L'ELIMINATION

Les résultats des études entreprises sur l'élimination urinaire étant assez concordants, nous nous sommes borné à rechercher si l'allochrysine ne présentait pas dans son élimination chez les tuberculeux des différences sensibles avec les sels d'or déjà étudiés : sanocrysine principalement.

Pour cela, nous avons fait porter au laboratoire les urines recueillies dans la première ou la deuxième période de vingt-quatre heures ayant suivi des injections de 0 g. 05, 0 g. 10, 0 g. 20 d'allochrysine, doses employées le plus couramment dans les services.

D'autre part, les piqûres se faisant soit tous les huit jours, soit tous les quinze jours, nous avons voulu nous rendre compte de quel ordre étaient les quantités d'or encore présentes dans les vingt-quatre heures précédant la piqûre.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

*Malade S...* — Après une injection de 0 g. 05 d'allochrysine, la première du traitement, la quantité retrouvée dans l'urine le premier jour est *1 mg. 30* pour 1.100 cm³.

*Malade B...* — Après une injection de 0 g. 05 d'allochrysine, nous avons retrouvé dans les urines du premier jour *1 mg. 05* pour 950 cm³.

*Malade M...* — Après une injection de 0 g. 10, précédée de quatre injections de 0 g. 05, nous avons retrouvé dans les urines du premier jour 1 mg. 25 pour 900 cm³.

*Malade D...* — Après une injection de 0 g. 10, précédée de quatre injections de 0 g. 05, nous avons retrouvé dans les urines du premier jour 4 mg. 93 pour 1.400 cm³.

L'injection suivante devant se faire huit jours après, nous avons fait porter au laboratoire les urines du septième jour. La quantité d'or retrouvée dans 1.550 cm³ a été de 0 mg. 05.

*Malade G...* — Après une injection de 0 g. 20 au cours d'un traitement commencé depuis un temps assez long, nous avons retrouvé dans les urines du deuxième jour 13 mg. 05 pour un volume de 1.250 cm³.

*Malade P...* — Après une injection de 0 g. 20 au cours d'un traitement commencé depuis peu, nous avons retrouvé dans les urines du deuxième jour 10 mg. 54 dans 1.100 cm³.

*Malade T...* — Après une injection de 0 g. 20 au cours du traitement, nous avons retrouvé dans les urines du premier jour 11 mg. 76 dans 1.000 cm³.

L'injection suivante ayant lieu seulement trois semaines après, nous avons fait porter au laboratoire les urines du vingtième jour. Dans les 700 cm³ que représentait leur volume, la quantité d'or retrouvée a été de 0 mg. 30.

*Malade G...*, 60 ans. — Après une injection de 0 g. 20, nous avons voulu suivre chez cette malade la courbe de l'élimination depuis le lendemain de la piqûre jusqu'à la veille de l'injection suivante. Nous avons fait dans ce but porter au laboratoire environ tous les deux jours les urines de vingt-quatre heures.

Voilà les résultats que nous avons obtenus :

| | | |
|---|---|---|
| 2e jour ..... | 750 cm³ | 5 mg. 46 |
| 4e jour ..... | 1.100 cm³ | 1 mg. 98 |
| 6e jour ..... | 1.000 cm³ | 0 mg. 90 |
| 9e jour ..... | 1.000 cm³ | 0 mg. 80 |
| 11e jour ..... | 1.100 cm³ | 0 mg. 13 |
| 14e jour ..... | 2.000 cm³ | 0 mg. 10 |

Par l'examen des divers chiffres exposés ci-dessus, nous voyons que l'élimination se fait surtout dans les trois ou quatre premiers jours après l'injection et qu'elle reste importante pendant la durée de la première semaine, ainsi que l'avaient montré Mac Cluskey et Eichelberger, Svendt-Lomholt et Frandsen.

Par contre, il ne nous semble pas, comme l'ont établi MM. Arloing, Dufour et Demonfaucon, pour la sanocrysine, que la première injection s'élimine proportionnellement beaucoup plus que les suivantes. En effet, une injection de 0 g. 05 d'allochrysine donne, le premier jour, 1 mg. 30 d'or, et une injection de 0 g. 10, deux fois plus forte par conséquent, donne, le premier jour, 4 mg. 13, c'est-à-dire presque quatre fois plus.

Une injection de 0 g. 20 donne 11 mg. 75, soit neuf fois plus que celle de 0 g. 05 et deux fois et demi plus que celle de 0 g. 10.

Un seul résultat concorde à ce point de vue avec les travaux des auteurs lyonnais, c'est celui de la malade D..., dans l'urine de laquelle nous avons retrouvé, le premier jour, 1 mg. 25, après une injection de 0 g. 10, c'est-à-dire une quantité inférieure de 0 mg. 05 à celle retrouvée dans les urines de vingt-quatre heures recueillies après une injection de 0 g. 05. Mais ce n'est là qu'un résultat isolé.

Nous pouvons donc conclure que l'élimination est d'autant plus forte que la dose d'allochrysine injectée est plus considérable et le traitement plus prolongé.

Quant au temps à laisser entre deux injections pour éviter les phénomènes pathologiques d'accumulation, nos con-

clusions sont les mêmes que celles de Frandsen : l'intervalle d'une semaine nous semble nécessaire, puisqu'au bout de sept jours les quantités éliminées sont encore dosables et peuvent atteindre près de 1 mg.

L'intervalle de quinze jours nous semble très suffisant puisque les doses retrouvées sont alors bien inférieures au 1/2 mg.

## CHAPITRE III

## CIRCULATION DE L'OR

Pour compléter le classement des travaux effectués sur le rôle biologique des sels d'or, il nous faut parler de ceux qui ont pour objet la circulation de ce métal dans l'organisme.

L'or injecté dans l'organisme, que ce soit par la voie intraveineuse ou intramusculaire, passe dans le torrent sanguin. Certains auteurs ont voulu étudier le temps pendant lequel le sang transporte ce métal. Nous résumerons à ce sujet les travaux suivants :

*Travaux de Lumière et Juillard* [33]. — Les expériences furent faites sur des cobayes avec de l'allochrysine en injection sous-cutanée.

Vingt-quatre heures après l'injection, les auteurs retrouvèrent seulement dans le sang le 1/61 de la quantité d'or injectée.

Cinq jours après, ils retrouvèrent une quantité analogue.

*Conclusion.* — Après vingt-quatre heures, la plus grande partie du sel d'or injecté a disparu du sang, mais une faible proportion demeure dans le sang circulant pendant une période de cinq à sept jours.

De nouvelles recherches furent entreprises par les auteurs pour déterminer si l'or se trouve fixé dans les éléments figurés ou dans le plasma.

Pour cela, quarante-huit heures après une injection de 0 g. 09 d'allochrysine à un cobaye, le sang a été prélevé, dilué dans du sérum citraté et centrifugé.

*Résultats.* — Le composé métallique n'est pas absorbé par les cellules, mais se trouve simplement dissous dans le milieu plasmatique.

*Les travaux d'Arloing, Dufour et Demonfaucon* complétèrent les recherches de Lumière en étudiant la circulation de la crisalbine en injection intraveineuse.

Les conclusions sont sensiblement analogues.

*Les travaux de Svendt Lomholt* confirment également ces résultats. Après des injections intraveineuses de sanocrysine à 3 lapins, l'auteur a constaté qu'au bout d'une semaine le sang ne contenait plus que des quantités d'or minimes.

Un dosage de *Brahms et Weilher* sur le sang d'un lapin, quatre jours après la dernière injection, concorde également avec les résultats des auteurs précédemment cités.

La porportion d'or retrouvée dans le sang est approximativement le 1/54 de la quantité d'or injectée.

Il semble donc parfaitement établi que l'or reste très peu de temps fixé dans le sang et qu'il est presque immédiatement fixé par les organes et les tissus pour une part, éliminé principalement par l'urine pour une autre part.

Quant à la fixation de l'or sanguin dans le plasma et non dans les globules, elle est confirmée par les travaux de Issckutz et Leinzingei.

*Travaux de Issckutz et Leinzingei* [34]. — D'après ces auteurs, l'or se fixe sur le plasma et dans le plasma sur la fraction sérine et très faiblement sur la fraction globuline.

# CONCLUSIONS

I. — Nous nous sommes efforcée dans ce travail de mettre au point une méthode de dosage de très petites quantités d'or qui soit à la fois pratique et suffisamment sensible.

Son principe est le suivant : Précipitation de l'or à l'état de métal très divisé, dissolution du précipité dans une solution de CyK et titrage de l'excès de cette solution par une suspension colloïdale d'iodure d'argent d'après la méthode employée en toxicologie par M. Chelle pour le dosage de petites quantités d'acide cyanhydrique.

II. — Nous avons montré qu'en employant l'eau oxygénée et la soude à des concentrations déterminées pour effectuer la précipitation du métal, nous pouvions effectuer la recherche et le dosage sur la même prise d'essai.

III. — Dans le cas des solutions salines pures, nous avons vu que la réaction de précipitation pouvait donner des résultats quantitatifs, par comparaison, avec une gamme étalon, des précipités bleu violacé obtenus dans les conditions de réaction que nous avons établies.

IV. — Nous avons appliqué cette méthode aux recherches biologiques et toxicologiques en employant la méthode nitro-perchlorique de Kahane pour la destruction des viscères et des liquides organiques.

Les résultats obtenus ont été satisfaisants au point de vue simplicité des manipulations et des appareils, rapidité et sensibilité.

V. — Nous avons étudié la localisation de l'or administré par voie intraveineuse sous forme d'aurothiopropanol sulfonate de sodium. Nos expériences ont porté sur 4 cobayes, dont 2 tuberculeux.

Les résultats obtenus concordent avec ceux des auteurs Madsen, Hansborg et Stefanesco, pour lesquels le tissu tuberculeux pulmonaire doit retenir une plus grande proportion d'or que le tissu sain.

A ces recherches nous avons ajouté les chiffres provenant du dosage de l'or dans quelques organes humains : poumons, reins, foie, apportés au laboratoire.

VI. — L'étude de l'élimination urinaire pratiquée sur 8 malades, nous a permis d'établir que l'espace de huit jours était nécessaire pour éviter une trop grande accumulation d'or dans le tissu rénal.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
*Le Président*,
L. CHELLE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 juillet 1934,
*Le Recteur de l'Académie*,
A. TERRACHER.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Jolibois et Bossuet. — Recherche des traces d'or par spectrographie. *Bull. Soc. chim. France*, t. 37, p. 1302.
2. Bayle et Amy. — Sur le dépôt électrolytique de traces métalliques et leur caractérisation par l'analyse spectrale. *Bull. Soc. chim. France*, 1930, t. 47, p. 674.
3. Treadwell. — Chimie analytique.
4. D. Nider. — Eine neue Methode zur Herstellung von kolloiden Goldlosungen. *Kolloid. Ztchr.*, 44, 139, 40.
5. Hozier et Reif. — *Zeits. Anal. Chemic.*, 29, 1933.
6. Stéfanesco. — Thèse pharmacie, Paris, 1933.
7. Coquoin. — Recherche de l'or dans les milieux organiques. *Journ. pharm. et ch.*, 1926, t. I.
8. Harald-Hokhel. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, 3, p. 1089.
9. P. Gautier-Villars. — *C. R. Soc. biol.*, t. 109, p. 197, 1, 1932.
10. Morel et Policard. — Techniques spectrographiques de microanalyse. Application à la détection histologique de certains éléments. *Bull. Soc. chim. France*, 1932, 51, p. 1125-1131.
11. Yosuda. — Dosage de l'or dans l'eau de mer. *Bull. Soc. chim. France*, t. 44, p. 656, 1928.
12. Svendt-Lomholt. — Recherche par une méthode électrique sur la circulation de l'or dans l'organisme. *C. R. Acad. Sc.*, t. 181, p. 821.
13. Ogier-Kohn-Abrest. — Chimie toxicologique, t. 1, p. 745.
14. R. Berg. — Das allgemeine vorkommen von Gold in Nahrungsmitteln und Organen. *Biochemische Zeitschrift*, 198, 1928, p. 425.
15. G. Bertrand. — Peut-on compter l'or parmi les éléments de la matière vivante. *C. R. Acad. Sc.*, séance 25 janv. 1932, p. 409.

16. Brahn et Weiler. — Goldanalysen. *Biochemische Zeitschrift*, 197, p. 347, 1928.

17. Mac Cluskey and Eicherberger. — *American Review of Tuberculosis*, t. 16, p. 273, 1927.

18. — *American Review of Tuberculosis*, t. 12, p. 328, 1925.

19. Halsberg. — *Schweizerische Apoteker Zeitung*, 28 nov. 1925, p. 717.

20. Merejkovsky. — Méthode de microdosage colorimétrique de l'or. Application biologique aux études de l'aurothérapie. *Bull. Soc. chim. biol.*, nov. 1933.

21. Lebeau et Courtois. — Traité de pharmacie chimique.

22. Denigès, Chelle et Labat. — Traité de chimie analytique.

23. Chelle. — Contribution à la toxicologie du cyanure de potassium. Bordeaux, Imprimerie Gounouilhou, 1919.

24. Lematte, Boinot et Kahane. — *Journ. pharm. et chim.*, 1927, 5, 331.

25. Fabre et Kahane. — Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique des matières organiques dans les recherches de toxicologie et d'hygiène. *Ann. Ch. Anal.*, 1933, 15, p. 49-56.

26. Moolgaard. — The theorical basis of the Sanocrysin treatment of tuberculosis. *British Medical Journal*, 4 avril 1935.

27. Demonfaucon. — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption du thiosulfate double d'or et de sodium (crisalbine). Thèse de Pharmacie, Lyon, 1932.

28. Hansborg. — Remarques sur les conditions de l'or pendant le traitement à la sanocrysine. *Acta. Medic. Scand.*, 1927, p. 341-348.

29. Madsen et Morch. — Traitement par la sanocrysine de la tuberculose expérimentale. *Acta tuber. Scand.*, vol. II, fasc. 2, 1926.

30. Arloing-Dufour et Demonfaucon. — *C. R. Soc. biol.*, mars 1932.

31. Korteweg, Waterman et C. Winkler Prinsjl. — *Nederl. Ydschr. Geneeskunde*, 72, I, 20, 63-65.

32. Raulin. — Thèse médecine, Paris, 1931.

33. Lumière et Juillard. — *C. R. Soc. biol.*, 105, p. 396-398, 1930.

34. Isscкutz et Leinzingei. — *Arch. f. Exp. Path. u Pharm.*, 152, p. 288-305, 1930.

35. S. Kurosu. — Ein histochemischer Goldnachweis, zugleich ein Beitrag zur Frage der Verteilung und Ausscheidung des Sanocrysins in gesunden und tuberkulösen Körper. *Zeitschr. f. d. Ges. exper. Medizin*, 1927, p. 77-110.

36. Frandsen. — *Acta tuber. Scand.*, 1925, t. 25.

18.597. — Bordeaux, Imp. Delmas, Chapon, Gounouilhou, 6, pl. St-Christoly. —1934.